

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N^o

622

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 21 Juillet 1898, à 1 heure

PAR

Louis CARDEILHAC

Né à Pointes-Inard (Haute-Garonne), le 8 mai 1871.

DE LA CACHEXIE PIGMENTAIRE

CONSÉCUTIVE

AUX PURPURAS

Président : M. BERGER, professeur.

Juges : MM. BOUILLY, professeur.

RETTERER et THOINOT, agrégés.

*Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les
diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

622

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 21 Juillet 1898, à 1 heure

PAR

Louis CARDEILHAC

Né à Pointes-Inard (Haute-Garonne), le 8 mai 1871.

DE LA CACHEXIE PIGMENTAIRE

CONSÉCUTIVE

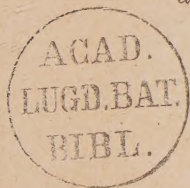
AUX PURPURAS

Président : M. BERGER, professeur.

Juges : MM. BOUILLY, professeur.

RETTERER et THOINOT, agrégés.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.



PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL
Professeurs.	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie.	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	A. GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale	{ HUTINEL.
	{ DEBOVE.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.	TERRIER.
Matière médicale et pharmacologie	POUCHET.
Thérapeutique	LANDOUZY.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LABOULBÈNE.
Pathologie comparée et expérimentale.	CHANTEMESSE.
	{ POTAIN.
Clinique médicale	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
	{ DIEULAFOY.
	{ GRANCHER.
Maladies des enfants.	
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
	{ BERGER.
Clinique chirurgicale	{ DUPLAY.
	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Cliniques d'accouchements	{ BUDIN.
	{ PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GILBERT.	MENÉTRIER.	THIERRY.
ALBARRAN.	GILLES DE LA	NELATON.	THOINOT.
ANDRÉ	TOURETTE.	NETTER.	TUFFIER.
BAR.	GLEY.	POIRIER, chef des	VARNIER.
BONNAIRE.	HARTMANN.	travaux anatomiques	WALTHER.
BROCA.	HEIM.	RETTERER.	WEISS.
CHARRIN.	LEJARS.	RICARD.	WIDAL.
CHASSEVANT.	LETULLE.	ROGER.	WURTZ.
DELBET.	MARFAN.	SÉBILLEAU.	
GAUCHER.	MARIE.		

Le secrétaire de la Faculté : M. CH. PUPIN.

Par délibération en date du 9 déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON ÉPOUSE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

HOMMAGE

PE PROFONDE AFFECTION ET DE VIVE RECONNAISSANCE

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE

BIENFAITEUR

A TOUS MES PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DIEULAFOY,

Professeur de Clinique interne à la Faculté.

Membre de l'Académie de Médecine,

Chevalier de la Légion d'honneur.

Avant de terminer nos études médicales nous tenons à rendre un public hommage à nos maîtres dans les hôpitaux et à leur assurer notre reconnaissance.

Que nos premiers remerciements soient pour M. le Professeur Dieulafoy chez qui nous avons fait une année entière de stage dans sa brillante clinique de l'Hotel-Dieu. C'est lui qui nous a appris à examiner méthodiquement un malade et qui nous a montré le chemin le plus sûr pour arriver au diagnostic. Nous lui offrons aujourd'hui le témoignage de notre profonde reconnaissance pour tous les bons conseils qu'il a bien voulu nous donner et pour l'honneur qu'il nous a fait en voulant bien accepter la présidence de notre thèse.

M. Le Professeur Hayem fut notre premier maître en médecine; c'est lui qui nous donna les premières notions de clinique médicale, nous lui en témoignons aujourd'hui notre reconnaissance.

M. Richelot à l'hôpital St-Louis nous a initié à l'antisepsie et nous a montré le soin qu'on devait apporter à tout pansement chirurgical; nous lui devons les premières notions de clinique chirurgicale,

Monsieur Bar à la clinique Tarnier et Monsieur le Professeur Budin, après lui, nous ont appris la science de la gynécologie et de l'obstétrique.

C'est à la consultation de Monsieur Comby que nous avons appris à connaître les particularités cliniques et thérapeutiques des maladies de l'enfance.

Près de Monsieur le professeur Dieulafoy nous avons trouvé dans la personne de ses chefs de clinique MM. Charrier, Renon, Caussade, Dupasquier, Bonnier, et Lacaille la bienveillance et les conseils qui nous ont rendu plus faciles nos études de clinique, de laboratoire, de laryngologie-otologie, et d'électrothérapie. Nous devons particulièrement à l'amabilité de M. Apert le résultat de ses recherches sur la question qui fait le sujet de notre thèse.

Enfin nous avons toute reconnaissance pour M. M. les Professeurs Tillaux, Duplay, Jaccoud et Pinard dont nous avons suivi avec fruit les visites auprès des malades et qui ont su nous faire profiter de leurs si intéressantes leçons de clinique.

AVANT - PROPOS

Au milieu du mois d'avril dernier, entrant à l'Hotel-Dieu, dans la clinique de Monsieur le Professeur Dieulafoy, un homme d'une trentaine d'années environ : l'aspect de son visage était d'une pâleur blafarde; sa face était complètement décolorée; la peau du front et des pommettes ainsi que le pourtour des yeux présentaient une couleur brune jaunâtre rappelant certains chloasmas. Le malade ne se tenait debout qu'avec peine; il paraissait être dans un état de cachexie assez avancé.

On le couche dans un lit, et, au premier abord, les difficultés du diagnostic parurent insurmontables. On se trouvait en effet en présence d'un complexe morbide ne répondant à rien de précis; le malade était couvert de larges ecchymoses purpuriques, mais les caractères de ce purpura étaient tels qu'il n'était pas facile de le faire rentrer dans telle ou telle variété classée de cette maladie; d'autre part le malade avait un foie volumineux, et des signes d'insuffisance hépatique. Ce n'est qu'après avoir suivi le malade pendant quelques jours,

et en rapprochant le volume du foie de la teinte bronzée du visage, que M. Dieulafoy se crut en droit de porter le diagnostic de cirrhose hypertrophique pigmentaire, ou mieux cachexie pigmentaire.

Après deux semaines de séjour dans la clinique, le malade mourut. M. Apert, chef de laboratoire, en pratiqua l'autopsie, et quelques jours après en fit le sujet d'une brillante conférence que nous avons eu le bonheur d'entendre (1). Ce sont les idées exprimées alors par lui sur les rapports du purpura et de la cachexie pigmentaire, que nous avons développées dans cette thèse, aidé de ses utiles conseils. Nous devons à la bienveillance de M. le professeur Dieulafoy l'observation complète qui a été le point de départ de ce travail. Nous avons pu y joindre quelques autres observations de cachexie pigmentaire consécutive au purpura, qui nous ont paru non moins démonstratives au point de vue de l'opinion soutenue dans cette thèse.

Avant de commencer cette étude, nous devons expliquer ce terme : « cachexie pigmentaire », que nous employons, avec la presque totalité des auteurs qui se sont récemment occupés de la question, pour désigner la maladie qui a été décrite en 1882 par Hanot et Chauffard sous le nom de « cirrhose hypertrophique pigmentaire des diabétiques. » Depuis cette époque, la question de la formation et de la répartition des pig-

(1) Cette conférence a été publiée dans le *Bulletin Médical*, 10 juillet 1898.

ments dans l'organisme, a, nous le verrons, évolué de telle sorte, qu'il est devenu nécessaire de changer l'étiquette de la maladie. Il ne faut plus parler de cirrhose hypertrophique pigmentaire, dénomination qui fait considérer le processus comme ayant sa localisation unique, ou au moins son point de départ dans le foie ; il faut remplacer ce nom par une désignation qui montre qu'il s'agit d'une maladie générale, c'est ce qu'ont fait Kiener et Gonzalez Hernandez, en employant le terme de cachexie bronzée et Dutournier en employant le terme de diabète bronzé ; toutefois l'inconstance de la glycosurie et de la coloration bronzée du visage a forcé à renoncer à ces deux expressions et on semble d'accord aujourd'hui pour y substituer le nom de « cachexie pigmentaire... » Encore faudra-t-il faire des réserves sur le terme « cachexie. »

Quoiqu'il en soit, c'est de cette cachexie pigmentaire que nous allons nous occuper dans cette thèse. Son étude a été à l'ordre du jour de ces dernières années. On lui a attribué des étiologies variables : diabète, paludisme, alcoolisme, tuberculose, etc...

Nous voudrions montrer dans cette thèse que ces étiologies peuvent faire défaut, et qu'au contraire on trouve fréquemment, dans les antécédents des malades, des hémorrhagies interstitielles, en particulier du purpura. Nous montrerons le rapport logique qui existe entre ce purpura et la formation du pigment. Auparavant nous rappellerons l'historique de la cachexie pigmentaire.

Notre thèse comprendra donc les chapitres suivants :

I. Historique de la cachexie pigmentaire.

II. De la cachexie pigmentaire consécutive aux purpuras (observations cliniques).

III. Étude histologique de la transformation du sang extravasé en pigment ocre.

IV. Formation du pigment ocre aux dépens de l'hémoglobine dissoute.

V. Rapprochement avec certaines cachexies pigmentaires traumatiques et toxiques.

VI. Vue d'ensemble et conclusions.

CHAPITRE I^{er}.

Histoire de la cachexie pigmentaire.

C'est dans Trousseau (Cliniques, t. II, page 781), qu'on trouve la première observation indiscutable de cachexie pigmentaire. Nous croyons devoir citer ici cette observation qui paraît avoir été oubliée dans la plupart des mémoires et thèses qui ont traité ultérieurement de cette maladie :

A l'autopsie d'un individu devenu subitement *diabétique*, à la suite de surmenage, de fatigue, de misère, et qui avait été frappé dès son entrée à l'hôpital par la *coloration presque bronzée* de son visage et la couleur noirâtre de son pénis, « nous ne trouvâmes, dit Trousseau, aucune lésion des capsules surrénales. Mais le foie avait au moins doublé de volume; l'organe était granuleux dans toute sa surface; sa couleur était d'un gris jaunâtre uniforme, sa densité considérable; il résistait à la pression et ne se laissait pas pénétrer par le doigt. Il criait sous le scalpel et la surface de coupe au lieu d'être lisse était granuleuse elle-même. Il y avait une cirrhose évidente, mais une cirrhose hypertrophique. »

Après l'observation de Trousseau, nous devons citer l'observation de Troisier (*Bulletin de la Société anatomique* 1871, p. 231) qui concerne elle aussi un cas de diabète avec coloration bronzée de la peau et existence de granulations pigmentaires dans les cellules du foie et du pancréas. Cette observation passa malheureusement inaperçue.

L'attention ne fut de nouveau attirée sur la maladie qui nous occupe qu'en 1882, par le mémoire de Hanot et Chauffard intitulé : *De la cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré*. D'après la description de ces auteurs on peut résumer la symptomatologie de la maladie dans la triade suivante :

1° Signes de diabète (glycosurie, polyurie, polydipsie, polyphagie); les petits signes du diabète : impuissance, furoncles, gingivites, etc., peuvent s'ajouter à ces signes cardinaux, comme dans le diabète ordinaire;

2° Signes de cirrhose (ascite, développement des veines sous-cutanées, troubles digestifs), et là encore tous les petits signes de cirrhose (urobilinurie, subictère, etc.) peuvent s'adjoindre aux symptômes primordiaux;

3° Coloration bronzée de la peau. A l'autopsie, cirrhose hypertrophique du foie, couleur ocre de l'organe, dépôt de pigment ocre dans le foie; on trouve aussi du pigment dans un certain nombre d'organes : pancréas, ganglions, etc.

A la suite du mémoire de Hanot et Chauffard un

certain nombre de nouveaux cas furent publiés, Letulle, Hanot et Schachman, Brault et Galliard, Barth. Tous confirment la description primitive de Hanot et Chauffard, et paraissent calqués sur les cas de ces auteurs; à peine quelques détails différent-ils : c'est ainsi que la pigmentation de la peau, l'ascite, avaient fait défaut dans quelques cas. Mais le diabète avait toujours été noté. En outre, la marche de la maladie avait toujours été très rapide, l'amaigrissement précoce, la perte des forces intense, la cachexie marquée et la durée de la maladie n'avait jamais dépassé quelques mois. Toutefois ces études établissent un certain nombre de faits intéressants : on vit que le pigment se rencontrait constamment non seulement dans le foie mais aussi dans d'autres organes : pancréas, ganglions lymphatiques abdominaux, muscle cardiaque : il y infiltre non seulement le tissu conjonctif, mais les cellules des parenchymes. Nous reviendrons sur l'importance de ces constatations en parlant de la pathogénie de la maladie.

Pendant toute cette période, la cirrhose hypertrophique pigmentaire du diabète sucré paraissait un type pathologique uniforme et bien établi, et le pigment ocre paraissait spécial à cette maladie. Cependant, déjà en 1889, Kelsche et Kiener avaient rapproché de ce pigment, un pigment identique qui existe parfois dans les foies paludiques, cirrhotiques ou non, à côté du pigment noir plus habituel à cette maladie.

En 1892, Gonzalez Hernandez, sous l'inspiration de Kiener, compara la maladie qui nous occupe à la ca-

cachexie paludéenne dans une thèse qu'il intitula « la cachexie bronzée dans le diabète. » Mais c'est surtout des travaux faits à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, en 1895 par M. Marie, remplaçant alors le professeur Germain Sée, et par M. Auscher, chef de clinique, que date la nouvelle façon de comprendre la formation et le rôle du pigment ocre. Ces travaux ont fait l'objet d'une leçon de M. Marie et de la thèse de M. Dutournier, alors interne à l'Hôtel-Dieu.

D'après M. Marie, la cirrhose hépatique n'est qu'une lésion contingente et consécutive; le diabète lui-même est un symptôme consécutif; le fait primitif, le point de départ de la maladie c'est la formation du pigment dans le sang aux dépens de l'hémoglobine. Ce pigment se fixe ensuite dans les différents organes. Dans certains organes, comme les ganglions lymphatiques, sa présence ne se traduit par aucun symptôme. Dans le foie, au contraire, il provoque la cirrhose hypertrophique pigmentaire. Dans le pancréas, la sclérose de l'organe, et par suite le diabète pancréatique.

Dans son article du *Manuel de Médecine*, 1895, M. Auscher va plus loin encore. Pour lui, la cirrhose pigmentaire, dite diabétique, n'est pas une lésion spéciale caractérisant une maladie spéciale. « La cirrhose pigmentaire, qu'on rencontre dans la cachexie palustre, ne diffère en rien de la cirrhose pigmentaire du diabète; cette même cirrhose pigmentaire s'est rencontrée dans bien d'autres circonstances, dans des cas de maladie de Werlhof, d'hémoglobinurie, chez beaucoup de cachec-

tiques. Elle n'a donc rien de spécial au diabète. »

Dans ce paragraphe M. Auscher faisait allusion aux observations allemandes, en particulier à celle d'Hindelang, 1879.

Tandis que la cirrhose hypertrophique pigmentaire était étudiée en France, cliniquement et histologiquement, les Allemands, en effet, étudiaient de leur côté sous le nom de sidéroses, hémosidéroses, la surcharge en fer des tissus, en se plaçant surtout au point de vue chimique. Mais sous le nom de siderine, hémosiderine, ils confondaient et confondent encore toutes les matières colorantes des tissus contenant du fer, qu'il s'agisse de colorations diffuses, de colorations cellulaires ou de véritables grains pigmentaires, pourvu que le tissu noircisse par le sulfhydrate d'ammoniaque. Mais bientôt les observations françaises affluèrent, qui donnèrent raison à la conception de M. Auscher.

C'est M. Brault qui mit le premier en relief ce fait que la cirrhose hyperthrophique pigmentaire, avec pigment ferrique, peut se voir en dehors du diabète; il établit ce fait par l'examen des foies de deux malades, dont les observations furent ultérieurement publiées par Weinberg et par Richardière. Dans la même communication Brault établit l'existence possible du même pigment dans certains foyers hémorrhagiques : fait sur lequel nous aurons plus tard à revenir. Puis les observations de cirrhose pigmentaire en dehors du diabète se succèdent : Gilbert et Grenet, Letulle, Milian. Ces observations établissent d'une façon indubitable que la cirrhose

hyperthrophique pigmentaire peut se voir en dehors du diabète, en dehors du paludisme et que dans certains cas même l'alcoolisme fait défaut.

En résumé le pigment ocre peut se voir dans des circonstances en apparence les plus diverses. Voilà ce que nous apprend la clinique. Pourquoi se forme-t-il du pigment ocre dans ces cas si divers; quel lien réunit tous ces cas? c'est ce que nous allons examiner maintenant en étudiant la pathogénie de ces lésions.

Nous rappelons d'abord rapidement pour mémoire les premières théories fondées sur la coïncidence de la glycosurie. Pour Trousseau, l'hypertrophie du foie entraîne son exagération fonctionnelle et la glycosurie en est la conséquence; pour Hanot, Chauffard et Schachmann, il y a dans le foie hypergénèse pigmentaire, comme hypergénèse glycolytique.

Pour Letulle, dans le diabète les combustions sont ralenties, la destruction de l'hémoglobine, qui se fait normalement dans les cellules du foie et des autres parenchymes, n'atteint plus son stade ultime et s'arrête à un stade intermédiaire, d'où dépôt de pigment ocre.

Pour Brault et Galliard, la cirrhose survenant chez les diabétiques entrave le fonctionnement d'une cellule hépatique déjà altérée et la cellule devient insuffisante à éliminer le pigment.

Pour Marie et Auscher, l'altération des globules du sang et la transformation de leur hémoglobine en pigment ocre est le phénomène primitif; ce pigment s'accumule ensuite dans le foie où il produit la cirrhose dans

le pancréas dont l'altération entraîne le diabète, et dans les autres organes.

Depuis la description des cirrhoses pigmentaires non diabétiques, il semble bien que la théorie de Marie et Auscher, considérant le diabète comme secondaire, est la seule admise. Tout le monde est d'accord pour considérer la destruction de l'hémoglobine et sa transformation en pigment ocre comme le phénomène primitif; mais les avis diffèrent beaucoup sur la façon de comprendre la formation de ce pigment; la discussion qui a eu lieu l'an dernier à la société médicale des hôpitaux en est la preuve.

Cette discussion s'est engagée à propos d'une observation présentée par Rendu et de Massary, intitulée « cirrhose et diabète bronzé. » Ces auteurs renouvellent en la rajeunissant l'explication d'Hanot et Chauffard : viciation première des élaborations protoplasmiques dans les cellules prédisposées par leur activité d'échange, de là formation normale de pigment aux dépens des globules rouges du sang, mort de la cellule, abandon du pigment formé dans les mailles du tissu conjonctif; le pigment n'est pas transporté par le sang, les embolies capillaires sont exceptionnelles.

M. Letulle, bien qu'ayant le premier constaté la possibilité d'embolies pigmentaires, admet cette grande fixité du pigment; il n'est véhiculé que lentement et par les globules blancs.

M. E. Jeanselme et Papillon ont reconnu aisément sur les coupes que les hématies se détruisent surtout

dans les petits vaisseaux et surtout dans les capillaires des parenchymes. Le pigment qui en résulte s'accumule consécutivement dans les épithéliums sécréteurs, pour lesquels il a une véritable élection; ils s'appuient à ce sujet sur une observation de MM. Dieulafoy et Widal que nous rapportons plus loin.

Pour M. Hayem, il n'y pas parallélisme entre la fonte globulaire et la formation du pigment; il n'y a pas de fonte globulaire dans le diabète et cependant la pigmentation est au maximum; la déglobulisation est intense dans la chlorose et cependant il n'y a pas dans cette affection de pigmentation anormale.

On le voit, en somme, à la société médicale des hôpitaux l'accord fut loin d'être fait; toutefois, à part M. Hayem, on tend désormais à faire jouer un rôle prépondérant à la destruction globulaire. Le différend semble aujourd'hui tranché par les expériences de MM. Lapicque et Auscher. Nous reviendrons plus loin sur ces expériences. Disons seulement dès à présent que ces auteurs ont pu réaliser expérimentalement la maladie pigmentaire par injection de sang dans le péritoine chez des chiens bien portants. Nous verrons plus loin combien ces expériences de MM. Auscher et Lapicque deviennent suggestives lorsqu'on les rapproche des faits cliniques de cachexie pigmentaire consécutive aux purpuras, et combien elles confirment les opinions qu'a exprimées M. Apert dans sa conférence faite à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, opinions que nous allons maintenant développer.

CHAPITRE II

Observations de cachexie pigmentaire consécutive au purpura.

OBSERVATION I.

*Malade du service de M. le Professeur DIEULAFOY.
Salle Saint-Christophe, n° 8.*

Le malade, âgé de 34 ans, dessinateur, entre dans le service de l'Hôtel-Dieu, parce que depuis longtemps il souffre de ses jambes qui deviennent de plus en plus faibles, ne peuvent le soutenir que difficilement et pendant peu de temps surtout dans la station verticale. A ces symptômes fonctionnels s'ajoutent des manifestations épidermiques qui l'inquiètent; éruptions et plaques ecchymotiques qu'il connaît bien pour en avoir eu depuis 4 ou 5 ans déjà, mais qui n'avaient jamais auparavant persisté aussi longtemps.

Nous sommes frappés en examinant le malade, couché dans son lit, de l'aspect de son visage, d'une pâleur blafarde. La face semble complètement décolorée et la

peau présente sur toute la partie inférieure du front, les pommettes et le pourtour des yeux, une couleur brun jaunâtre rappelant certains chloasmas. Les muqueuses palpébrales et labiales également sont décolorées.

En découvrant le malade on aperçoit au niveau des membres inférieurs des plaques de couleur violet foncé, de forme irrégulière, surtout accusées au niveau de la face interne des cuisses et des jambes. Plaques indolores, tranchant nettement sur la surface de la peau qui est lisse et ridée. — Entre les plaques et surtout au niveau de la surface interne des tibias se voient de nombreuses taches plus petites, rouges et espacées, ne disparaissant pas plus à la pression que les précédentes, et toujours indolores. On trouve des pétéchies nombreuses de toutes les dimensions, par places réunies en groupes, disséminées un peu partout; on en découvre à la face postérieure des bras, sur la face antérieure de la poitrine et même au niveau du cou. Ce qui inquiète surtout le malade ce sont deux plaques ecchymotiques couvrant entièrement la face antéro-interne de la cuisse droite et la face postéro-interne des deux jambes; elles occupent exactement, comme le malade le fait remarquer lui-même, les portions de la peau qui sont en contact prolongé l'une avec l'autre pendant le sommeil dans le décubitus latéral droit. Des ecchymoses semblables se développent sous l'action du moindre traumatisme. Quelques coups légers donnés hier sur l'avant-bras droit ont produit une ecchymose

très nette ce matin et encore visible. Chaque matin à son réveil le malade en retrouve une nouvelle qui disparaît rapidement après avoir pris au bout de quelques jours des teintes vert-jaunâtre. Mais bientôt en reparaît une autre qui lui succède et ainsi de suite. Depuis 3 ans, le malade revoit au printemps ces poussées de purpura et d'ecchymoses, mais généralement au bout de 15 jours tout disparaissait rapidement et rentrait dans l'ordre. Cette fois, il y a près d'un mois qu'il est dans cet état et à ces lésions vient s'ajouter une faiblesse générale qui ne le quitte pas.

Quand on lui demande si une coupure saigne beaucoup il répond par la négative. Jamais il n'a saigné du nez ou des gencives ; jamais il n'a eu d'hémorragies.

On ne trouve de ganglions en aucune région. Le malade, en outre, crache et tousse beaucoup et cela depuis longtemps, ainsi que nous le verrons : ses expectorations sont filantes et sans grands caractères.

A l'auscultation on trouve au sommet droit une expiration prolongée et un peu de diminution du murmure vésiculaire. Au sommet gauche, quelques râles sibilants qui se confondent avec ceux que l'on trouve dans toute la hauteur des deux poumons.

L'auscultation du cœur permet de dévoiler un souffle à la pointe et au premier temps, mais ne se propageant pas vers l'aisselle.

Les autres organes sont normaux. Le foie et la rate ne semblent pas augmentés de volume. Les urines sont de quantité et de couleur normales ; mais il y a un peu

de diarrhée depuis trois semaines, époque depuis laquelle il suit un régime lacté.

L'analyse du sang faite par M. Apert, montre qu'il n'y a pas d'augmentation de leucocytes : le caillot se rétracte normalement, le sang n'a produit en culture qu'un petit coccus.

En entrant dans le service du professeur Dieulafoy, le malade avait 40 degrés de température. Depuis il oscille entre 38° et 39° 5. Le pouls est petit, rapide et bat 110 à la minute.

Le malade est impuissant, sans érection ni éjaculation, mais cela depuis longtemps, ainsi qu'il le raconte lui-même. Il répond nettement aux questions qui lui sont posées et on apprend que jusqu'à l'âge de 24 ans il s'était toujours très bien porté : enfant, il eut une rougeole bénigne. Cependant, il avoue que, depuis une coqueluche qu'il eut à l'âge de 7 ans, il a toujours toussé. Néanmoins, il courait et jouait avec ses camarades aussi bien qu'eux. Toujours il fut maigre et pâle.

A 20 ans, au Conseil de revision, il fut mis dans le service auxiliaire pour des varices dont il ignorait jusqu'à ce moment la présence. Comme dessinateur il est obligé d'être toujours debout et bientôt il sent quelques douleurs dans ses jambes ; ses varices deviennent alors grosses et douloureuses. Il les comprima avec un bandage sans pour cela quitter son métier.

Depuis, chaque année, au printemps, il est pris de faiblesse des membres inférieurs, ses jambes s'en-

gourdissaient et il devait se reposer pendant quelques jours.

Depuis 5 ou 6 ans, apparurent en même temps des éruptions de purpura au niveau des membres inférieurs : éruptions qui devinrent de plus en plus intenses et lui laissaient par places des plaques plus ou moins piquetées en brun rouge dont les traces persistent encore.

Depuis 3 ans seulement ont paru les plaques échymotiques analogues à celles que l'on peut voir aujourd'hui. Le tout durait 2 ou trois semaines au plus, sans fièvre, puis tout rentrait dans l'ordre.

Cette année, à la fin de mars, comme d'habitude il devient plus fatigué, et un matin en se levant, il ne fut pas trop surpris de trouver sur ses jambes les échymoses et les éruptions purpuriques de chaque année. Habitué à se soigner lui-même il se mit au régime lacté croyant qu'au bout de quelques jours tout allait disparaître.

Il y a huit jours il fut pris de fièvre, il toussait et crachait beaucoup ; les éruptions ne disparaissaient pas, il vint à la consultation de l'Hôtel-Dieu et entra dans le service du professeur Dieulafoy, le 19 avril 1898.

Il n'avait jamais eu ni blennorrhagie ni syphilis et était complètement impuissant depuis huit ans.

Son père et sa mère vivent encore et sont bien portants.

Les jours suivants le malade présente le même état général de faiblesse et de température élevée. A aucun

moment on ne trouve dans ses urines des traces de sucre ni d'albumine. Il rend le matin des crachats sanglants.

Le 22 avril, pour la première fois, il crache le sang et a une hémorrhagie. L'auscultation ne révèle rien de spécial du côté des poumons.

Le 24 avril, il a une épistaxis, on pratique le tamponnement antérieur de la narine gauche. L'auscultation du cœur fait découvrir un frottement péricardique très intense et que l'on n'avait pu noter les jours précédents.

Le 28 avril il meurt.

AUTOPSIE. — *Cavité thoracique.* — Poumons sains, aucune trace de tuberculose ; cœur gros, mou, couleur rouille clair.

Cavité abdominale. — Foie énorme : 3,500 grammes ; densité, 1,050 ; couleur brun jaunâtre foncé. A la coupe il crie sous le couteau. Sur la surface de coupe on voit alternativement des points jaune clair et des points brun foncé couleur chocolat.

Estomac, intestins, rien de particulier.

Ganglions misentériques, couleur jaune brunâtre foncé. Rate grosse : 480 grammes.

Pancréas gros, dur, criant sous le couteau ; à la coupe, les lobes de la glande sont couleur jaune rouille, les travées fibreuses qui les séparent ont gardé leur couleur blanche.

Les ganglions du hile du foie, les ganglions péripancréatiques, les ganglions périaortiques sont très char-

gés de pigment. Les ganglions inguinaux le sont aussi, mais moins. Les ganglions médiastinaux le sont un peu.

Examen histologique (pratiqué par M. Apert).
Foie : Le foie est atteint de cirrhose. La cirrhose englobe les espaces portes et les espaces sus-hépatiques, segmente les lobules, et envoie au milieu des fragments des lobules, des prolongements, les uns épais formant des presqu'îles de cirrhose à la périphérie du segment lobulaire; les autres fins, s'insinuant entre les cellules du lobule et les dissociant une à une. Dans les bandes de cirrhose, il y a de gros blocs pigmentaires, disposés par groupes. Les cellules hépatiques sont, elles aussi, chargées de pigment; mais il ne se présente plus en gros blocs, mais en grains fins infiltrant la cellule. Par place, les cellules hépatiques sont en dégénérescence vésiculo-graisseuse. Dans les bandes de cirrhose, on trouve de place en place des pseudo-canalicules biliaires dont les cellules sont chargées de pigment.

Pancréas. — Les cellules pancréatiques sont très chargées de pigment; les acini glandulaires sont séparés les uns des autres par des bandes de sclérose presque indemnes de pigment.

Dans les ganglions lymphatiques, le pigment se rencontre surtout dans les follicules de la périphérie; les autres en contiennent beaucoup moins.

Dans le cœur, le pigment existe sous forme de gros grains dans les cellules cardiaques.

Isolé par le procédé de M. Lapicque (ébullitions prolongées d'un fragment de tissu dans la soude caustique), le pigment se présente sous forme de grains arrondis d'un beau jaune d'or. Ce pigment présente toutes les réactions du pigment ferrique; il noircit par le sulfhydrate d'ammoniaque; il se colore en bleu par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique.

C'est donc bien de la rubigine ou pigment ocre.

OBSERVATION II.

HINDENLANG (*Virchow's archiv.*, t. XXIX, 1888, p. 492).

Infiltration pigmentaire des ganglions lymphatiques du foie et d'autres organes, dans un cas de morbus maculosus Werlhofii.

(Résumée). — Jeune homme de 27 ans, ayant eu dans son enfance des hémorrhagies nasales. Plus tard, les hémorrhagies reparurent et le malade crut remarquer une certaine régularité dans leur venue. A part cela bonne santé. Il fit la campagne de 1870-1871. Il se porta bien jusqu'à quatre semaines avant son entrée à l'hôpital. A ce moment, il remarqua un jour, en voulant s'asseoir, que sa cuisse gauche était enflée du côté de la

flexion. Peu à peu cette enflure augmenta et les douleurs survinrent lui rendant tout travail impossible. Quatre jours après qu'il eut pris le lit, la région crurale se couvrit de taches noir-bleuâtres. Puis, des taches semblables apparurent sur toute la jambe gauche. Les soins qu'on lui donna restèrent sans résultat, et des frictions avec l'onguent gris, ordonnées par le médecin, amenèrent une stomatite qui lui rendit impossible l'usage des aliments solides. Semblables altérations apparurent ensuite à la cuisse droite : d'abord gonflement, puis coloration noir-bleuâtre des parties gonflées.

Le malade entra à l'hôpital, le 18 juillet 1878; il était pâle et sans forces; facies cachectique; visage de couleur gris jaune sale; les parties découvertes de la peau extraordinairement pâles. Odeur horrible de la bouche; stomatite ulcéreuse intense; gencives rouges et saignant au moindre attouchement.

L'examen des organes du thorax ne révéla aucune anomalie notable; la matité hépatique était augmentée par en bas d'un travers de doigt; la rate de volume sensiblement normal. Pas de météorisme. Urines rares, rouge brun foncé; sédiment rose d'urate et d'oxalate de chaux. Pas d'albumine. Pouls du soir, 120. Température : 39°4.

Les jours suivants, nouvelles hémorrhagies crurales; ecchymoses larges comme la paume de la main au côté externe des deux cuisses et jusque vers les fesses. Les hémorrhagies anciennes commencent à se

colorer en vert. Fièvre élevée le soir, avec rémission le matin; hémorrhagies nasales et gingivales fréquentes. Dans l'urine, aucune réaction ferrique; au spectroscope aucune bande d'absorption indiquant la présence du sang.

En août, nouvelles hémorrhagies gingivales et cutanées; frissons; 40°5; cachexie.

Examen du sang. — Globules rouges de grosseur inégale. Globules blancs non augmentés de nombre.

Mort dans le collapsus, le 17 août.

Autopsie le lendemain. — Foie très gros, lourd, dur; lobulation très accusée; couleur brun rouge, comme de l'ocre de fer. Enveloppe du foie épaissie; dépôts hémorragiques récents sur la capsule, ayant l'aspect des membranes hémorragiques de la pachyméningite. Rate hypertrophiée de coloration normale. Pancréas très dur. Dans la tête du pancréas, foyer hémorragique de la grosseur d'une noisette.

Coloration brun rouge des ganglions péristomacaux, lombaires et inguinaux.

Reins normaux.

Examen microscopique : pigment ocre dans les glandes inguinales et dans le foie, surtout dans les bandes scléreuses. Quelques grains pigmentaires dans les glomérules du rein.

OBSERVATION III.

(In Hanot et Schachmann, *Archives de physiologie*,
1886).

Diabète sucré. — Cirrhose hépatique pigmentaire.

Bég... (F. E.), 61 ans, journalier, entre dans le service de M. Lucas Championnière, le 1^{er} mai 1885. Il se présente à sa consultation pour une éruption de la jambe droite ressemblant à du purpura, et consistant en ecchymoses larges comme une pièce de 50 centimes, et qui se confondent en plusieurs endroits pour former des plaques plus étendues. Au bout de quelques jours, l'épiderme se soulève au niveau des plaques ecchymotiques, et la peau prend un aspect gangréneuse. On examine les urines que réduit fortement la liqueur de Fehling. Le malade est obèse, il ne présentait que peu de symptômes diabétiques ; pas de polyphagie ; ce n'est que depuis quelques semaines qu'il s'est aperçu qu'il urinait plus fréquemment et que sa soif était augmentée. Il urine environ deux litres dans les vingt-quatre heures.

Le 10 mai, on ouvre un abcès qui s'est formé dans le voisinage de la malléole interne droite.

Le 15 mai, augmentation notable du volume du ven-

tre avec de l'ascite. A partir de ce moment l'état général, assez satisfaisant jusque-là, se modifie rapidement; l'appétit, déjà bien diminué, disparaît; langue sèche, fièvre assez vive. Le malade urine sous lui; persistance du sucre dans les urines.

Le 21 mai, on l'ouvre un nouvel abcès dans la région poplitée droite; gonflement œdémateux, rouge, luisant, des téguments des jambes, teinte subictérique. Hypostase à la partie inférieure des deux poumons.

Mort le 25 mai, à dix heures du matin. Les deux derniers jours, le malade présentait un délire tranquille. Le traitement antidiabétique avait consisté dans l'usage des alcalins et du bromure de potassium.

Autopsie. — Cadavre assez gras. La peau de la jambe droite est couverte de phlyctènes gangréneuses. Œdème des extrémités inférieures.

Poumon droit non adhérent, un peu de conjection hypostatique à la base. Poumon gauche adhérent au diaphragme, fortement congestionné dans toute la hauteur. A l'ouverture de l'abdomen, écoulement d'une grande quantité de liquide ascitique citrin clair.

Foie. — C'est un type de cirrhose atrophique; la surface présente une coloration gris ardoisé et est hérissée de saillies jaunâtres. Pas de périhépatite, mais épaissement du ligament falciforme. A la coupe, aspect caractéristique de la cirrhose, îlots jaunâtres faisant une légère saillie, entourés de tractus de tissu grisâtre plus résistant.

Rate pesant 240 grammes; molle.

Estomac vide, retracté, parois très épaissies; coloration ardoisée de la muqueuse avec piqueté hémorragique sur la grosse subérosité. Rien de spécial sur l'intestin grêle et le gros intestin.

Pancréas assez dur, peu volumineux.

Reins entourés d'une atmosphère cellulo-adipeuse énorme. Ils sont lisses et volumineux; le rein droit pèse 225 grammes, le gauche 210 grammes; ils se décortiquent aisément. La substance corticale, très développée, est d'apparence normale; coloration pâle du sommet des pyramides. Dépôt abondant de graisse au niveau du hile.

L'urine contenue dans la vessie ne renferme pas de sucre. Cœur : les valvules sigmoïdes aortiques sont très athéromateuses; plaques jaunes sur l'aorte.

Cerveau. — Adhérences de la dure-mère au crâne. Suffusion séreuse assez prononcée sous l'arachnoïde. Méninges opalescentes, œdémateuses, athérome considérable de la portion intra-cranienne des carotides et du tronc basilaire.

Examen histologique. — Les fragments de foie ont été durcis dans l'alcool, la gomme et l'alcool absolu, et les coupes colorées au picrocarmin de Ranvier et montées dans la glycérine.

A un grossissement relativement faible (obj. L. de Véric), les lobules hépatiques apparaissent enclavés dans des bandes plus ou moins larges de tissu conjonctif fibreux. Celles-ci se développent très accusées autour des veines sus-hépatiques, et aussi, quoique à un moind-

dre degré, d'une façon générale dans les espaces portes. Sur des coupes parallèles à la direction des veines sus-hépatiques extralobulaires, celles-ci dilatées notablement sont entourées d'une gaine fibreuse qui par places, a un diamètre double ou triple de celui du vaisseau lui-même. Cette gaine se prolonge sur les branches intralobulaires, et ces différents tractus fibreux se rejoignant les uns les autres, sectionnent les lobules en masses plus ou moins irrégulières. Sur certains points, les fines bandelettes terminales de tissu conjonctif ainsi constituées se perdent pour ainsi dire dans l'épaisseur du lobule, soit en pointe, soit en plaques conjonctives comprenant quelques cellules hépatiques plus ou moins atrophiées.

La sclérose est également très nette au niveau des espaces portes, notablement épaissis, toutefois sans présenter des bandelettes fibreuses aussi larges que celles qui s'observent dans la zone des veines sus-hépatiques.

Les rameaux de la veine porte sont également très dilatés, béants dans leur enveloppe fibreuse. Les coupes transversales des artères hépatiques correspondantes montrent que les parois de ces vaisseaux sont épaissies, surtout la membrane interne qui, par places, est à ce point tuméfiée par les cellules fusiformes de nouvelle formation, que la lumière du vaisseau est complètement oblitérée. Les vaisseaux biliaires des espaces portes qui se dessinent nettement dans la gangue fibreuse ne sont pas autrement altérés.

Les tractus scléreux de l'espace porte se prolongent dans les fentes d'une part, et d'autre part dans l'intérieur du lobule par bandelettes, qui s'avancent plus ou moins loin, s'arrêtant court au milieu du lobule, ou bien se confondant avec d'autres tractus venus soit d'un espace porte, soit de la zone sus-hépatique.

Sur la plupart des lobules ainsi disloqués, les cellules hépatiques sont représentées par des blocs de substance noirâtre, dont le piqueté tranche très nettement sur le tissu conjonctif coloré par le carmin. Dans le voisinage des lobules où l'infiltration pigmentaire est à son maximum, le tissu scléreux présente lui-même des points noirâtres dus à la présence du même pigment qui infiltre les cellules. Sur quelques lobules ainsi pigmentés, les cellules hépatiques de la portion centrale ont subi la transformation graisseuse.

A un plus fort grossissement (obj. P. de Véric), on remarque que la sclérose ne s'arrête pas net aux confins des tractus fibreux examinés à un faible grossissement. A la périphérie des lobules ou des tronçons de lobules, le tissu de nouvelle formation s'infiltre en quelque sorte entre les cellules hépatiques, forme autour de chacune d'elles une gaine plus ou moins épaisse. Tandis que le tissu fibreux va s'épaississant, la cellule hépatique se recroqueville de plus en plus, et bientôt n'est plus réduite qu'à un amas de protoplasma pigmenté sans noyau ; ce sont les mêmes amas pigmentaires notés à propos de l'examen à un faible grossissement. Dans ces mêmes points, les cellules hépatiques s'étirant et se

plaçant bout à bout constituent des pseudo-canalicules biliaires qui serpentent dans le tissu scléreux. Les cellules qui se transforment ainsi sont moins altérées que les cellules qui restent à l'état de blocs pigmentaires, leurs noyaux ont persisté et, au niveau des néo-canalicules biliaires, ils se détachent nettement colorés par le carmin et entourés d'une légère couche de protoplasma.

Sur quelques coupes, les points pigmentaires notés dans le tissu conjonctif sont plus volumineux; ils forment de véritables amas régulièrement sphériques, et nul doute qu'il ne s'agisse ici d'un capillaire rempli de pigment.

A ce même grossissement les cellules infiltrées de pigment ne présentent plus la teinte noir foncé qu'elles avaient à un grossissement plus faible, c'est une teinte brunâtre plus accusée au centre de la cellule où d'ordinaire on ne trouve plus de noyaux. Cette teinte est due à l'infiltration de la cellule par de très fines granulations pigmentaires imprégnant très régulièrement la masse protoplasmique, toutefois plus condensées au centre ainsi que nous l'avons dit. Nulle part, d'ailleurs, on ne trouve de cristaux d'hématoidine ni le pigment biliaire.

Au centre des lobules altérés, les cellules hépatiques sont notablement atrophiées, et, quand on les compare aux cellules de la périphérie non encore enserrées dans le tissu scléreux, elles ont à peine le quart ou le cinquième du volume de ces dernières.

Les canalicules biliaires intra-lobulaires ne présentent pas de lésion appréciable.

Il nous faut noter encore que les coupes traitées suivant la méthode indiquée par Ehrlich n'ont présenté sur aucun point la réaction glycogénique.

OBSERVATION IV.

LETULLE (*Société médicale des Hôpitaux*, 1886,
p. 415).

Diabète sucré. — Rétraction des deux aponévroses palmaires. — Cirrhose hypertrophique sans mélanodermie et sans ascite. — Purpura hemorrhagica. Glycosurie persistant jusqu'à la mort. — Cirrhose pigmentaire avancée. — Dégénérescence graisseuse d'un grand nombre de cellules hépatiques non pigmentées. — Ilots d'hépatite nodulaire.

Delahoussaye, 60 ans, ouvrier bijoutier, entre à l'Hôtel-Dieu, le 27 octobre 1884, dans le service de Moutard-Martin, que je remplaçais.

Grand, fortement charpenté, mais considérablement amaigri, ce malade paraît très âgé. Il n'a jamais eu ni rhumatisme ni goutte; pas de syphilis. Cependant, il y

a quatorze ans, dans une période de temps assez courte, il a perdu toutes ses dents. Depuis quatre ans, une diarrhée habituelle s'est établie. En 1882, eczéma de la totalité de la tête et du cuir chevelu, qui persista de long mois. Otite moyenne chronique droite depuis cette époque.

Voilà un an et demi que l'amaigrissement a commencé et, malgré son poids de 65 kilogrammes, on peut dire que la maigreur du malade est extrême.

Les phénomènes diabétiques proprement dits paraissent avoir débuté, il y a quatre ans, par une polyurie considérable. Le malade se mit à uriner (malgré la diarrhée chronique) 4 à 5 litres par 24 heures ; en même temps polyphagie et polydipsie. Le diabète est confirmé par l'examen de l'urine, qui décèle 84 grammes de sucre par litre.

Enfin, il existe une rétraction des aponévroses palmaires, circonscrite à la région des doigts annulaires et dont les détails sont rapportés dans la thèse du docteur Costhilhes.

Ce qui donnait à l'observation présente un intérêt très grand, c'est l'existence d'une affection chronique du foie et de la rate. En effet, la palpation de l'abdomen éveillait une sensation douloureuse au niveau du foie ; on constate sans peine que la glande hépatique est considérablement augmentée de volume. Elle déborde les fausses côtes de 4 à 5 travers de doigt et la percussion de l'organe sur la ligne mamelonnaire limite 16 à 18 centimètres de matité. La tumeur hépatique est lisse,

régulière, donnant l'impression d'un foie induré, ayant conservé sa forme normale. Il n'y a pas d'ascite.

La rate est également volumineuse. Elle mesure 11 à 12 centimètres sur la ligne axillaire, on ne peut la sentir par la palpation qui est douloureuse.

La quantité considérable de sucre perdu, l'azoturie, constatée à plusieurs reprises, nous obligent à soumettre le malade à un régime assez sévère,

Malgré l'usage des toniques, la faiblesse augmente chaque jour. Le 19 novembre, des taches de purpura hemorrhagica se montrent à la face dorsale des deux mains. Elles persistent au nombre de 18 à 20 pendant une dizaine de jours et s'effacent suivant leur procédé habituel, par décolorations successives.

A aucun moment nous n'avons pu apercevoir trace de mélanodermie, que nous cherchions cependant avec instance, convaincu que nous étions de l'existence d'une cirrhose diabétique probablement pigmentaire. Nous l'attendîmes en vain, et la fin de notre service de suppléant arriva au 31 décembre sans qu'elle eût apparu.

Nous avions cependant affaire à un grand diabétique, bien épuisé, bien cachectique, perdant chaque jour, par les urines, une énorme quantité de sucre. La raison de cette absence de coloration pigmentaire des téguments fit hésiter jusqu'à la fin la précision de notre diagnostic.

L'état général du malade va s'empirant et il meurt le 21 mars.

Je résume l'autopsie avec les notes de M. Raymond. Emphysème pulmonaire, congestion de la base gauche.

Au sommet du poumon gauche quelques adhérences anciennes et quelques tubercules pulmonaires disséminés. Le cœur est mou, flasque, sans adhésion. L'encéphale est sain. Au niveau de l'occipital il existe une zone transparente non ossifiée, correspondant à la fontanelle postérieure.

L'abdomen montre le péritoine vascularisé, enflammé, contenant 300 grammes d'un liquide brunâtre rempli de flocons fibrineux.

Le foie est énorme : 3,200 grammes, sa surface est mamelonnée, sa coloration d'un brun roux foncé. Sur la coupe, les îlots du parenchyme sont entourés d'une gangue fibreuse infiltrée d'amas brunâtres ; la portion du parenchyme non sclérosée est plus claire et fait saillie sur la coupe sous forme de grains, jaune brun de volume inégal.

La rate (600 grammes) est sclérosée.

Le rein gauche est mou, congestionné ; sa capsule se décortique facilement. Le rein droit, également congestionné, présente en outre à sa surface quelques petites ecchymoses disséminées.

Le pancréas (195 grammes) offre une coloration noir bleuâtre nullement cadavérique, dessinant des lignes sinueuses qui semblent circonscrire les lobules de la glande dans toute son épaisseur. Sa consistance est très augmentée : la sclérose y est évidente. Sur quelques points, on aperçoit des îlots d'un jaune bleuâtre foncé qui tranchent sur la coloration des parties voisines.

Par suite de circonstances qu'il est inutile de ra-

conter ici, j'eus l'occasion d'examiner, au laboratoire de mon excellent maître M. le professeur Cornil, le foie de ce malade, que j'avais été le premier à observer l'année dernière à l'Hôtel-Dieu. Mon ami et collègue, le docteur Gombault, me le confia, et je pus m'assurer que les lésions histologiques étaient absolument comparables à celles de mon premier malade : même sclérose diffuse périportale et aussi péri-sus-hépatique ; même artérite chronique généralisée à tous les espaces périlobulaires ; même segmentation du parenchyme en pseudo-lobules ; mêmes infiltrations de pigment jaune et brun, non seulement dans les travées fibreuses, mais encore dans les parois vasculaires et dans les trabécules de cellules hépatiques.

De plus, ici, un certain nombre de cellules hépatiques ont subi la dégénérescence graisseuse ; elles sont facilement reconnaissables à leurs blocs réfringents formés par des matières grasses qui les distendent. Les ilots graisseux sont généralement distincts des ilots pigmentés avec lesquels on ne peut pas les confondre.

En outre, le bouleversement auquel les trabécules hépatiques sont soumises dans toutes les cirrhoses est encore très évident ici. L'alignement des cellules hépatiques dans les travées fibreuses sous forme de pseudo-canalicules biliaires est encore manifeste sur beaucoup de travées fibreuses.

Bien plus, on peut observer sur le fait de la dégénérescence pigmentaire des cellules jeunes des pseudo-canalicules périlobulaires. A côté de travées fibreuses

gorgées de sillons pigmentaires disposés exactement dans l'alignement des cellules hépatiques voisines, encore reconnaissables, il n'est pas rare d'apercevoir une ou deux colonnettes de petites cellules vivement colorées par le carmin, irrégulièrement tassées dans les tubes de nouvelle formation et commençant à être envahies par la surcharge pigmentaire.

Dans les ilots du parenchyme, même les plus pigmentés, on aperçoit souvent des dispositions nodulaires dans lesquelles les cellules hépatiques se sont rangées en cercle autour d'un bloc de pigment biliaire jaune clair, arrondi, ayant de 15 à 20 millimètres de diamètre. Ces petits calculs biliaires, microscopiques, sont surtout nombreux dans les lobules les plus pigmentés, c'est-à-dire dans les cellules hépatiques les plus compromises par le dépôt pigmentaire. Nous n'y avons pas rencontré d'adénomes.

OBSERVATION V.

BARTH. (*Société anatomique*, 1888, page 561).

Le nommé Rhor, âgé de 50 ans, cuisinier, entre le 31 mars 1888 à l'hôpital Tenon, salle Pidoux, n° 1, dans le service du Dr Barth.

Les antécédents héréditaires n'offrent rien de remarquable : son père est mort asthmatique à un âge avancé ; sa mère est morte du choléra.

Personnellement le malade a des antécédents alcooliques très manifestes, qu'il ne prend d'ailleurs pas la peine de nier. Il paraît avoir eu la syphilis dans sa jeunesse.

Il a eu cinq enfants, dont trois sont morts en bas âge (de méningite, selon lui) ; les deux autres se portent bien.

La femme est morte en 1883 des suites d'une tumeur abdominale qui semble, d'après les renseignements, avoir été un fibrome utérin.

Depuis cinq ou six ans, R. était affecté d'hémorroïdes internes et externes qui se fluxionnaient souvent et lui faisaient perdre beaucoup de sang. Vers la fin de l'été de 1887, il a commencé à éprouver de la sécheresse de la bouche, une soif vive et de la polyurie ; il se levait plusieurs fois la nuit pour uriner. En même temps il s'est mis à maigrir et à perdre ses forces.

Attribuant ces divers troubles à ses hémorroïdes, il est allé au mois de janvier dernier se faire soigner à l'hôpital de la Charité, où le professeur Trélat lui a fait une opération. A cette occasion, l'examen des urines a été pratiqué, et on a trouvé du sucre.

Sorti de la Charité le 10 février, le malade a continué à maigrir et à s'affaiblir de jour en jour, enfin les accidents diabétiques ne faisant que s'accroître il se décide à entrer de nouveau à l'hôpital le 31 mars.

Au premier examen, nous fûmes frappés du faciès tout particulier qu'il présentait : très amaigri, la peau sèche et terreuse, il offrait surtout au niveau du visage et des mains une teinte bistrée qui faisait penser d'abord à la maladie d'Addison, mais qui en différait cependant par certains caractères ; ce n'était pas une coloration bronzée franche, mais plutôt une nuance d'un gris noirâtre, à reflets métalliques, rappelant celle de la fonte de fer, ou mieux encore de la plombagine qui sert à lui donner du brillant. Cette teinte existait moins prononcée sur le tronc et les membres, elle n'affectait aucun autre lieu d'élection, la ligne blanche abdominale, les organes génitaux n'étaient pas plus foncés que le reste du corps ; il n'existait pas de taches blanches de vitiligo ; enfin les muqueuses étaient absolument normales.

Au point de vue fonctionnel, le malade accusait une faiblesse générale extrême, les fonctions génitales étaient supprimées depuis plusieurs mois.

Soif habituelle vive, avec empâtement de la bouche et saveur acide prononcée. Exagération appréciable bien que peu marquée, de l'appétit. Digestion assez laborieuse ; de temps en temps un peu de diarrhée. Polyurie s'élevant à 5 ou 6 litres par 24 heures.

Les urines beaucoup plus colorées que ne sont habituellement les urines diabétiques, réduisent fortement la liqueur de Fehling. Le dosage du sucre, fait au polarimètre, donne 68 gr. 37 par litre, soit plus de 300 gr. de glycose par jour. Pas d'albumine,

La peau, quoique sèche et flasque, est en bon état, pas d'éruptions, pas d'érythème génital. Les dents manquent pour la plupart; celles qui restent sont noires et en grande partie cariées.

Le système nerveux ne présente aucun trouble appréciable sauf l'extrême faiblesse, qui rend le malade incapable du moindre effort. Il n'y a rien à noter du côté des organes des sens. Le cœur et les poumons paraissent sains, mais il n'en est pas de même des viscères abdominaux.

En palpant légèrement le ventre, on n'a pas de peine à constater que le foie est considérablement augmenté de volume, il descend jusqu'à deux travers de doigts au-dessous de l'ombilic. L'hypochondre droit présente une voussure appréciable; la portion du foie qui dépasse les fausses côtes est lisse, ferme, légèrement sensible à la pression; le bord libre, un peu inégal, est net et tranchant, d'une consistance presque ligneuse. La forme générale de l'organe hépatique n'est pas modifiée. En somme, les caractères sont ceux qu'on observe dans la cirrhose hypertrophique biliaire. La rate est également augmentée de volume et dépasse un peu les fausses côtes. Il n'y a pas d'ascite; le ventre dans son ensemble est plutôt plat que ballonné. Le malade interrogé au sujet de cette hypertrophie du foie, ne peut fournir aucun éclaircissement.

Parmi les troubles éprouvés antérieurement à la maladie actuelle, aucun ne peut être attribué sûrement à une affection hépatique. Il n'a jamais eu de coliques

vives, jamais d'ictère. Il ne sait pas si les selles ont été décolorées. Actuellement elles offrent leur coloration normale.

Après quelques jours d'observation, pendant lesquels la polyurie et la glycosurie ne varient guère, le régime suivant est institué ; viande rotie 500 grammes, 4 œufs, 1 livre de pain de gluten ; comme boisson 2 pots de chiendent nitré, 2 bouteilles d'eau de Vichy, 1 litre de vin.

Le 12 avril. La quantité d'urine journalière est tombée à 2,800 grammes ; la soif est moindre. Le pain de gluten mal supporté est remplacé par du pain grillé.

Le 19 avril. L'état général est de moins en moins satisfaisant ; il y a de la diarrhée. Les forces ont encore diminué et le malade ne se lève qu'avec peine. La mélanodermie tend à s'accroître : la peau du visage et des mains surtout offre la même teinte que si l'on l'avait passée à la plombagine, elle est sèche, terreuse et pulvérulente. Urine, 2 litres seulement ; très colorée, laissant déposer un sédiment rougeâtre ; quantité de sucre 65 gr. 93 par litre (132 gr. environ par jour).

Le 23 avril. Le malade se plaint de tousser beaucoup depuis deux jours ; on constate un peu de fièvre et des signes de congestion pulmonaire aux deux bases.

Les jours suivants, dyspnée assez marquée, accélération du pouls ; toux fréquente sans expectoration. Submatité assez prononcée aux deux bases, avec faiblesse du murmure respiratoire (application de ventouses

sèches). L'état du foie ne se modifie pas ; la tuméfaction hépatique est toujours aussi prononcée.

1^{er} mai. L'état du malade s'aggrave rapidement ; langue sèche, un peu de subdélirium la nuit ; affaïssement très marqué des forces. La dyspnée augmente malgré les ventouses et les inhalations d'oxygène ; il y a de la submatité et des râles crépitants au niveau des lobes inférieurs des deux poumons. Les urines, rares et rouges, ne dépassent pas un demi litre par jour ; le dosage du sucre ne donne plus que 29 gr. 30 par litre (15 gr. environ par jour). On remplace l'eau de Vichy par l'eau de Contrexéville, le pain grillé par le pain ordinaire, le vin par du lait, sur la demande du malade.

Le 3 mai. On constate une éruption purpurique occupant l'hypogastre, la face antérieure et externe des cuisses et des jambes, constituée par un semis de petites taches livides correspondant aux papilles du derme. L'abdomen est ballonné ; il y a de l'œdème mou dans les régions declives. Langue très sèche ; toux fréquente, et dyspnée excessive ; matité aux deux bases en arrière ; râles crépitants et sous-crêpitants répandus dans toutes les parties du thorax sans prédominance aux sommets. Peau de plus en plus noire et bistrée.

Le 4 mai. On constate des signes manifestes d'asphyxie commençante ; il y a un peu de délire de temps en temps, mais le malade répond aux questions. La mort arrive sans autre incident le 5 mai à 10 heures du matin.

Autopsie le 6 mai. L'examen extérieur du cadavre montre que la teinte bistrée, si intense aux derniers jours de la vie, a beaucoup pâli : cependant, elle se retrouve nettement surtout au niveau du visage, des mains et des parois abdominales.

Le cerveau est sain, ainsi que les méninges. Les poumons très volumineux, gorgés de sang, remplissent entièrement la cage thoracique.

Du côté droit on constate des adhérences récentes de la plèvre avec un peu d'épanchement fibrineux. Les deux poumons dans toute leur hauteur sont criblés de granulations très petites, à peine aussi grosses que des têtes d'épingle, offrant tous les caractères de granulations tuberculeuses au premier degré de leurs développements. La plupart d'entre elles sont grisâtres et transparentes, à peine appréciables à l'œil nu : quelques unes, plus développées, sont légèrement jaunâtres au centre. Elles infiltrent le parenchyme au point d'oblitérer une proportion considérable des alvéoles ; le tissu pulmonaire est du reste à peu près normal et ne présente ni induration, ni exsudats ; il s'agit d'une infiltration granulique pure, de date évidemment très récente.

Le péricarde renferme un peu d'épanchement séro-fibrineux ; quelques plaques laiteuses récentes, occupent le péricarde viscéral, surtout au niveau du trajet des vaisseaux. Le cœur à l'œil nu paraît sain, les cavités sont moyennement dilatées, les orifices et les valvules ne présentent aucune altération.

Les organes abdominaux sont le siège de lésions très intéressantes. Le péritoine renferme quatre à cinq litres de sérosité ascitique ; on n'y découvre ni granulations, ni fausses membranes.

Le foie est énorme (poids 3 k. 700 gr.). Il a sa forme normale et est uniformément hypertrophié dans toute son étendue. Il n'y a pas de péri-hépatite. La surface du foie est inégale, très granuleuse, surtout au voisinage de son bord antérieur. Les granulations, peu saillantes et peu volumineuses sont évidemment dues à la rétraction de bandes de tissu conjonctif proliféré dans l'épaisseur du foie. La coloration de l'organe hépatique est d'un brun roux, beaucoup plus foncée que celle qu'on observe ordinairement dans la cirrhose.

A la coupe, le tissu du foie paraît uniformément sclérosé ; il a la consistance du cuir et les doigts ont la plus grande peine à le déchirer ; La coloration brune foncée est encore plus manifeste qu'à l'extérieur. On distingue sur la surface de coupe, des travées conjonctives épaisses, entrecroisées dans tous les sens et enserrant les lobules hépatiques, qui néanmoins, ne s'énucleent pas. Les voies biliaires sont perméables non dilatées ; une bile épaisse et noirâtre s'échappe de la vésicule ; il n'existe pas de calculs.

Le pancréas, très volumineux, offre la même coloration brune que le foie et cette teinte marron très accentuée lui donne un aspect tout particulier. Elle tranche nettement sur la couleur grisâtre des globules graisseux qui entourent le pancréas. A la coupe, le tissu

pancréatique ne paraît pas sclérosé ; sa consistance est normale ; sa lobulation parfaitement appréciable, les conduits excréteurs sont perméables et même légèrement dilatés. L'ampoule de Vater et son orifice duodénal sont libres.

Les ganglions placés dans le hile du foie et ceux du mésentère présentent également la teinte brune ocreuse ; ils semblent infiltrés d'un pigment roux. La coloration anormale est exactement limitée à leur tissu et ne s'étend pas à l'atmosphère cellulo-graisseux qui les entoure. (Les ganglions trachéo-bronchiques et ceux des autres régions du corps ne présentent aucune pigmentation et ont conservé leur teinte normale).

La rate est augmentée de volume (poids, 400 gr.), sa consistance est ferme et scléreuse ; un infarctus blanchâtre, en forme de coin, s'observe à sa partie supérieure.

Les reins, volumineux, congestionnés, paraissent sains, du reste ; leur poids est de 200 grammes pour le droit, 230 grammes pour le rein gauche. Les capsules surrénales ne présentent aucune altération.

Le tube digestif est dilaté, l'estomac et l'intestin sont volumineux et flasques, mais sans autre lésion appréciable. Les autres organes paraissent sains.

L'examen histologique n'a encore été pratiqué que pour le foie, la préparation des autres pièces n'étant pas achevée. Sur des coupes du tissu hépatique, pratiquées par M. Cu villier, interne du service, on observe les particularités suivantes : A un faible grossissement

(ocul. 1, obj. 3 de Leitz : 50 diamètres) les lobules hépatiques se montrent circonscrits par de larges bandes de tissu conjonctif, développées au niveau des espaces porto-biliaires et anastomosées entre elles, de manière à former des anneaux assez réguliers (cirrhose annulaire) ; elles n'envoient que peu de prolongements dans l'intérieur des ilots. Dans l'épaisseur de ces bandes se voient de nombreuses trainées de pigment noirâtre. A un plus fort grossissement (objectif 7 de Leitz : 250 diamètres) les cellules hépatiques formant les ilots apparaissent petites, de forme irrégulière, infiltrées de granulations pigmentaires plus ou moins importantes ; en certains points, le protoplasma semble avoir totalement disparu et il ne reste qu'une petite masse de pigment. Les travées conjonctives qui entourent les ilots renferment des pseudo-canalicules biliaires, formés de petites cellules cubiques, placées bout à bout, et infiltrées elles aussi de pigment noirâtre. En certains points on distingue de petits amas de cellules embryonnaires se colorant fortement par le carmin et qui ne sont autres que des granulations tuberculeuses. »

Voici donc cinq observations dans lesquelles le purpura a existé chez des malades dont les organes ont été reconnus, à l'autopsie, atteints des lésions pigmentaires que nous étudions. Ces cinq observations ne sont pas toutes également démonstratives. Dans le cinquième cas, certes, le purpura a été un phénomène terminal, il n'a pu produire la maladie ; mais il montre que ce malade avait les vaisseaux fragiles et qu'il avait pu faire

antérieurement des hémorragies interstitielles. Dans l'observation 4, le malade était depuis quatre ans diabétique (mais non mélanodermique) quand son purpura est survenu.

Mais les trois autres observations sont très démonstratives : la cachexie pigmentaire y apparaît nettement comme la conséquence du purpura, surtout dans les deux premières, où il n'y avait pas de diabète, et au plus haut degré dans l'observation de M. Dieulafoy, où le purpura a précédé de huit ans la cachexie pigmentaire.

Dans ce chapitre, nous avons donc établi qu'il y a des cas où la cachexie pigmentaire se développe à la suite du purpura, sans adjonction d'aucun autre élément étiologique.

Dans le chapitre suivant, nous allons étudier comment, dans le purpura, le sang extravasé peut se transformer en pigment ocre.

CHAPITRE III

Étude histologique de la transformation du sang extravasé en pigment ocre.

Nous n'avons nullement l'intention de reprendre ici l'étude de l'histologie pathologique des taches de purpura, que l'on trouvera dans d'autres travaux (Cornil : *Histologie pathologique* ; Arragon : *Archives de physiologie*, 1883, page 352 ; Apert : *Le purpura*, thèse de Paris, 1897, page 24-27). Nous nous bornerons, dans cette étude, à un point particulier : la transformation du sang extravasé en pigment ocre. C'est dire qu'il ne peut s'agir ici que de *purpura extravasif*. La constitution des ecchymoses, qui s'observent dans ces cas, est identique à celle des ecchymoses traumatiques. Les phénomènes biologiques sont les mêmes dans les deux cas. Aussi les auteurs qui ont étudié ce point se sont souvent adressés à des ecchymoses traumatiques, provoquées chez l'animal dans un but expérimental. Les auteurs allemands ont étudié depuis longtemps la formation des substances pigmentaires d'origine san-

guine dans les ecchymoses (Langhans : *Virchow's Archiv*, 1870, tome 49.) Les figures annexées au Mémoire de Langhans sont particulièrement démonstratives de la présence de grains de pigment ocre dans l'intérieur des leucocytes, à la périphérie des foyers hémorragiques.

De ces diverses études, il faudrait conclure que l'hémoglobine des épanchements sanguins se transforme tantôt en hématoïdine : c'est ce qui se produit quand elle est soustraite à l'action des cellules vivantes, au centre du coagulum, par exemple ; tantôt elle se transforme en pigment ocre, c'est ce qui a lieu dans les portions périphériques de la tache, par suite de l'intervention des éléments vivants (Voir thèse de Marotte, Paris, 1896, Sur la formation des pigments).

En France, M. Brault a recherché la formation du pigment ocre, non plus sur des pièces expérimentales, comme les auteurs allemands, mais sur des pièces d'autopsie. Il a constaté des dépôts pigmentaires, donnant les réactions du fer, au voisinage de divers foyers hémorragiques survenus dans un angiome de la cuisse, dans un sarcome pic-mérien, autour d'un corps jaune de l'ovaire (*Société anatomique*, 1895, page 474).

En revanche, il n'a pas trouvé cette réaction dans les simples infiltrations hémorragiques.

M. Apert a recherché cette même réaction de parti pris dans des ecchymoses purpuriques, ainsi que dans des hémorragies sous-séreuses ou intraparenchymateuses, recueillies à l'autopsie de malades morts de

purpura ou d'ictère grave. Il a constaté que, sur les pétéchies récentes, le ferrocyanure provoque seulement une coloration rosée des tissus; le fer contenu dans la molécule d'hémoglobine n'est donc pas encore décelable par les agents chimiques, parce qu'il est encore fortement combiné à l'hémoglobine. Sur des pétéchies plus anciennes, le même auteur a observé une coloration vert-jaune clair. Mais ce n'est que dans un purpura intestinal sous-séreux très ancien (comme en témoignait la réaction scléreuse développée autour de taches purpuriques), ce n'est que dans ce cas qu'il a pu observer du pigment ocre véritable, caractérisé par ses réactions chimiques (*Société anatomique*, 1897, p. 714. *Société de biologie*, 1897, p. 865).

En résumé, les observations des auteurs allemands établissent qu'il peut se former du pigment ocre au niveau d'ecchymoses traumatiques. Les observations de Brault et d'Apert prouvent qu'il s'en forme de même dans les ecchymoses spontanées et spécialement dans les ecchymoses que nous avons surtout en vue ici, celles du purpura.

CHAPITRE IV

Formation du pigment ocre aux dépens de l'hémoglobine dissoute.

Dans le chapitre précédent, nous avons établi qu'il peut se former du pigment ocre au niveau des extravasations sanguines purpuriques. Dans ce chapitre-ci, nous voudrions montrer qu'il peut s'en former aussi sans extravasation de globules rouges, quand les globules rouges se détruisent dans le sang lui-même et que leur hémoglobine se dissout dans le sérum sanguin, en provoquant l'hémoglobinhémie et l'hémoglobinurie. On sait qu'on peut provoquer à volonté l'hémoglobinhémie par l'action des poisons destructeurs des globules rouges, appelés poisons cythémolytiques; un grand nombre de substances rentrent dans cette catégorie (plomb, acides, etc..., et même l'eau distillée injectée directement dans le sang); mais le véritable agent, c'est la toluilène-diamine.

L'étude de la production du pigment ocre dans l'intoxication par la toluilène-diamine a été récemment

étudiée dans la thèse de M. Meunier (Paris, 1898).
Voici les conclusions de cet auteur :

« L'intoxication par la toluilène-diamine, par doses fractionnées prolongées pendant une ou plusieurs semaines, produit une accumulation de rubigine (1) dans les différents organes : ganglions lymphatiques, rate, moëlle osseuse, foie. Le pigment se localise d'une façon marquée dans le foie, et il semble être, pour une grande partie au moins, fabriqué dans cet organe même.

« L'origine hématique du pigment a été attaquée pour cette raison qu'il n'apparaît aucun symptôme d'anémie dans l'histoire clinique des malades (?). Or l'intoxication par la toluilène-diamine, si on compare l'effet de petites doses quotidiennes à l'effet de doses triples, injectées tous les trois jours, fait voir qu'une destruction globulaire intense peut être masquée complètement par la reconstitution correspondante des éléments sanguins. »

Chez l'homme, nous possédons un document précieux au point de vue de la constatation du pigment ocre consécutivement à l'hémoglobinhémie, celle-ci s'étant traduite cliniquement par l'hémoglobinurie.

Voici cette observation (Dieulafoy : *Manuel de pathologie interne*, 1897, II, p. 227 et 231).

« Nous avons, mon interne M. Widal et moi, ob-

(1) Nom que MM. Auscher et Lopicque donnent au pigment ocre.

servé un cas où la mort est survenue en plein accès d'hémoglobinurie.

« A l'autopsie, nous avons trouvé des reins présentant une couleur sépia très marquée dans toute la substance corticale. Au microscope, les glomérules étaient indemnes, les cellules des tubes contournés et des branches montantes de Henle présentaient seules une infiltration hémoglobinique complète; de grosses granulations hémoglobiniques se rencontraient même dans l'aire des tubes. La localisation était bien celle des pigments qui, dissous préalablement dans la circulation générale, sont éliminés par le rein, comme dans la célèbre expérience de Heidenhain. » L'examen de ce rein par le sulfhydrate d'ammoniaque, ainsi que par le ferrocyanure et l'acide chlorydrique, a montré que les granulations hémoglobiniques avaient déjà les réactions du pigment ocre (Brault, *Société anatomique*, 1895, p. 473).

Cette observation est démonstrative au point de vue de la formation du pigment ocre dans les cellules sécrétantes aux dépens de l'hémoglobine dissoute dans le sang. Il est intéressant d'en rapprocher l'observation de MM. Rendu et de Massary (*Société médicale des Hôpitaux*, 5 février 1897).

CIRRHOSE ET DIABÈTE BRONZÉ.

RENDU ET MASSARY (*Société médicale des Hôpitaux*,
1897).

Le malade est un homme primitivement robuste, né de parents sains, de race arthritique. Depuis 1876, il fait le métier de placier en vin et commet de nombreux excès alcooliques. La maladie actuelle est de date récente. En janvier 1896, il se sent fatigué et plus faible que de coutume, en même temps il s'aperçoit de deux symptômes, une soif vive et de l'insomnie; on analyse ses urines et on trouve une proportion de sucre considérable, 65 grammes par litre. Nous vîmes aussi apparaître tous les autres symptômes du diabète confirmé; ils n'offrent, d'ailleurs rien de spécial, nous n'y insistons donc pas. Mais voici où le cas sort de l'ordinaire. L'apparence du malade est très singulière. La peau du visage est brune, uniformément pigmentée, à reflets ardoisés, ressemblant à ceux de la mine de plomb; la pigmentation est uniformément répartie sur tout le corps.

Il s'agit donc ici, manifestement, de la variété du diabète bronzé, signalée par Hanot et Chauffard, et qui depuis une dizaine d'années, a pris droit de domicile en pathologie. Dans ce cas, comme dans tous les

autres, les troubles gastro-hépatiques sont vivement accusés.

Malgré les traitements les plus actifs et les plus variés, l'évolution de la maladie n'a pas cessé d'être progressive depuis la fin de février jusqu'au 12 juillet, jour de la mort.

L'autopsie, pratiquée vingt-quatre heures après la mort, donna les résultats suivants : nous passerons rapidement sur l'examen macroscopique, pour insister davantage sur l'examen histologique.

Cet examen a porté sur le foie, le pancréas, la glande sous-maxillaire droite, la capsule surrénale, le rein, le poumon, le testicule, le cœur, le muscle grand droit de l'abdomen, la peau, un ganglion semi-lunaire du plexus solaire, l'épiploon, un ganglion lymphatique. Dans tous ces organes, sauf dans le muscle grand droit de l'abdomen et dans le ganglion semi-lunaire du plexus solaire, nous avons découvert des granulations pigmentaires sur lesquelles il est nécessaire de s'expliquer. Ce pigment se présente sous forme de granules, plus ou moins volumineux, à contours très nets, arrondis ou anguleux, d'une couleur ocre foncé; ordinairement distinctes, les granulations peuvent se réunir en amas plus ou moins volumineux lorsqu'elles sont très abondantes. Les réactions histo-chimiques de ce pigment sont particulières; il noircit sous l'influence du sulfhydrate d'ammoniaque; il prend une coloration bleu de Prusse lorsqu'on le soumet à l'action d'une solution de ferrocyanure de potassium, dans de l'eau acidulée par

l'acide chlorhydrique. Bref, ce pigment est celui que Kelsch et Kiener ont étudié sous le nom de pigment ocre; c'est également celui que MM. Lopicque et Auscher nous ont démontré, constitué par un hydrate ferrique. Nous ferons sans cesse allusion à ce seul pigment ocre.

Toutes les cellules glandulaires de l'organisme sont le siège d'une dégénérescence pigmentaire inouïe; il est nécessaire de rechercher quelles sont les cellules où s'accomplit de préférence cette élaboration.

Il est facile de désigner, en première ligne, la cellule glandulaire en général; l'activité considérable des échanges entre le globule rouge et la cellule glandulaire rend compte, dans une certaine mesure, de cette **prédisposition spéciale**.

Nous voici donc, en fin de compte, amenés à incriminer un facteur dans la production du pigment ocre: ce facteur serait l'activité fonctionnelle de l'élément cellulaire, créateur du pigment, activité fonctionnelle ayant, comme corollaire immédiat, l'activité des échanges entre l'élément cellulaire considéré et le sang. Le seul facteur véritable serait donc, d'après nous, l'activité variable des échanges. De l'ensemble de la répartition pigmentaire dans l'organisme, il se dégage ceci: surcharge des éléments glandulaires, surcharge de la cellule cardiaque, intégrité des autres éléments anatomiques, dont le fonctionnement est moins actif et la vitalité plus faible.

On peut ainsi formuler cette sorte de loi d'anatomie

pathologique : les éléments se pigmentent le plus où les échanges sont au maximum. »

Telle est cette observation remarquablement étudiée et qui montre bien l'influence de l'activité cellulaire sur la localisation du pigment ocre dans telle ou telle cellule. Mais d'où provient ce pigment ocre ? Évidemment de l'hémoglobine. Celle-ci est mise en liberté, soit dans le sang lui-même par un des processus cythémolytiques auxquels nous avons fait allusion tout à l'heure, soit dans les tissus à la suite d'hémorrhagies interstitielles, cavitaires ou sous-cutanées ; dans ce dernier cas, une partie est transformée sur place en pigment ocre comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent ; une autre partie dissoute est entraînée par la lymphe dans le torrent sanguin ; c'est aux dépens de cette hémoglobine dissoute dans le sang que les cellules secrétantes les plus actives forment du pigment ocre. Par conséquent, à la suite du purpura, il ne se forme pas seulement du pigment ocre *in situ*, il peut aussi s'en former à distance, dans le parenchyme glandulaire, aux dépens de l'hémoglobine dissoute entraînée par le torrent sanguin.

CHAPITRE V

Rapprochement entre la cachexie pigmentaire consécutive aux purpuras, et certaines cachexies pigmentaires traumatiques ou toxiques.

S'il est vrai, comme nous le défendons, que la cachexie pigmentaire peut reconnaître pour cause le purpura et s'il est vrai que la transformation du sang des ecchymoses purpuriques en pigment ocre s'opère bien par le mécanisme que nous avons exposé, il doit pouvoir se produire aussi du pigment ocre dans les ecchymoses traumatiques, et on doit observer des cachexies pigmentaires consécutives à des traumatismes. C'est, en effet, ce qui a lieu. Hindenlang, à propos de l'observation que nous avons rapportée plus haut, en rappelle plusieurs cas. Orth (1), à la suite d'un écrasement du pied droit, avec gangrène consécutive, trouva dans le pli de l'aîne un ganglion inguinal altéré par les produits de résorption du sang.

(1) Orth, *Virchow's Archiv*, tome LVI, page 269.

Tillmans (1), également après un traumatisme avec violents déchirements, trouva une altération par le pigment sanguin des ganglions correspondants et constata en outre des altérations du foie, de la rate et du pancréas. Muller (2), publia plusieurs observations dans lesquelles, à la suite des traumatismes, il trouva des pigments et des infiltrations pigmentaires dans les ganglions lymphatiques les plus voisins.

Mais le cas le plus typique est celui qui a été publié par M. Jeanselme, lors de la discussion de la Société médicale des hôpitaux, sur laquelle nous avons déjà insisté.

Voici cette observation :

DEUXIÈME OBSERVATION RAPPORTÉE PAR M. JEANSELME.

Société médicale des hôpitaux, 5 février 1897.

Le diabète et la mélanodermie apparurent et se développèrent rapidement peu de jours après que le malade eut reçu un coup de timon de voiture au niveau de la région ombilicale.

Cet homme rendait 4 à 6 litres d'urine contenant 180 à 210 grammes de sucre. Les réflexes rotuliens étaient

(1) Tillmans, *Archiv fur Heilkunde*, 1878, tome II, page 119.

(2) Muller, *Untersuchungen uber das Verhalten des Lymphdrusen bei der Resorption von Blutextravasation*, thèse Gottingen, 1879.

abolis. Le malade mourut dans le coma, cinq mois et demi après le traumatisme origine présumée du diabète.

Grâce à l'obligeant concours de MM. Parmentier et Carrion, j'ai pu faire un **examen complet du sang**.

L'anémie globulaire est du premier degré (3,379,000 globules par millimètre cube). La teneur des hématies en hémoglobine est voisine de la normale (0,90). Le nombre des globules blancs n'est pas augmenté. Dans un second examen pratiqué 8 jours après le premier et une semaine avant la mort, l'anémie globulaire est sensiblement la même (3,308,000 globules par millimètre cube), mais les hémotoblastes, qui étaient en proportion a peu près normale, lors du premier examen, sont peu nombreux. L'étude du caillot montre : 1° que la coagulation et la rétraction du caillot sont normales ; 2° qu'il n'y a pas de retard de la coagulation ; 3° que le caillot ne se désagrège pas et ne se redissout pas. L'expérience d'Ehrlich a été tenté sans succès : le sang provenant d'un doigt lié à sa base, et plongé pendant dix minutes dans la glace pilée, n'a pas donné de sérum laqué et s'est coagulé dans le même temps que le sang retiré d'un autre doigt avant l'expérience.

L'examen spectroscopique du sérum pendant la vie et de la sérosité péricardique après la mort n'a pas décelé d'hémoglobine dans ces liquides.

Enfin, sur un nombre considérable de préparations de sang sec examiné sans l'aide de réactifs ou après l'action du sulphydrate d'ammoniaque, nous n'avons

jamais vu de pigment ferrugineux ou autre dans le sang.

Ces constatations faites sur le vivant sont à rapprocher de celles que fournit l'examen histologique sur les coupes de divers organes, notamment sur celles du foie, de la rate et du corps thyroïde; on reconnaît aisément que les hématies se détruisent dans les petits vaisseaux et surtout les capillaires du parenchyme.

Ce pigment ferrugineux, formé dans le sang aux dépens des globules rouges, s'accumule dans les épithéliums sombres des tubuli contorti et de la branche ascendante des anses de Henle. En outre, la plupart des organes, surtout le foie et le pancréas, présentent un épaissement notable de la charpente fibreuse.

Enfin les ganglions lymphatiques tributaires des organes où le pigment ferrugineux se condense sont littéralement transformés en minerais de fer. Chez le second malade, la vésicule biliaire contenait une dizaine de grammes d'un liquide pâteux couleur de rouille. Contrairement aux prévisions, l'analyse chimique a démontré que cette bile ne contenait pas beaucoup de fer (le fer calculé pour 100 grammes de bile fraîche a donné en $\text{Fe}^2\text{O}^3 = 0,034$; en $\text{Fe} = 0,012$). Ce liquide était légèrement acide au tournesol et contenait en assez grande quantité de la bilirubine et de l'urobiline.

L'ensemble des faits que je viens de rapporter jette quelque lumière, ce me semble, sur la pathogénie encore si obscure du diabète bronzé. Voici comment on

peut concevoir, à l'heure actuelle, son mécanisme de production :

1° La destruction des hématies dans les capillaires des parenchymes est le premier phénomène morbide.

2° Pendant que l'hématolyse se poursuit, le pigment ocre se porte vers les épithéliums sécreteurs. Mais le fer emmagasiné dans les organes glandulaires n'est pas rejeté au dehors en proportion sensible. La bile, en particulier, n'en contient qu'une faible quantité.

3° Alors la sclérose se développe dans tous les organes surchargés de pigment; si à la sclérose hépatique (cirrhose hypertrophique pigmentée) s'associe une sclérose prononcée du pancréas, le diabète apparaît. Celui-ci n'est donc qu'un phénomène accessoire et inconstant.

Le pigment ocre se produit chaque fois qu'il y a destruction globulaire, soit dans le sang circulant soit dans le sang extravasé. On l'observe donc dans les affections les plus diverses comme nature. Qu'il s'agisse du diabète bronzé, d'une crise d'hémoglobinurie paroxystique (cas de MM. Dieulafoy et Vidal) d'une anémie extrême à forme pseudo-lucémique (cas que je publierai ultérieurement), de la fièvre bilieuse hémoglobinurique ou de l'impaladunisme chronique, la topographie du pigment ocre est la même. Dans le rein, par exemple, il y a une véritable élection du pigment pour les épithéliums sombres, qui rappelle la condensation de l'indigo dans les cellules sécrétantes du rein dans l'expérience de Heidenhain.

Quand la décharge du pigment, au lieu d'être un épisode aigu, comme dans l'hémoglobinurie paroxystique, est au contraire continue, elle détermine à la longue un processus sclérogène. Les cirrhoses du foie et du rein dans l'impaludisme chronique reconnaissent probablement en partie cette cause pour origine. »

Cette observation de M. Jeanselme est démonstrative au point de vue du développement rapide non seulement de pigment ocre, mais aussi d'une cachexie pigmentaire type avec diabète et mélanodermie, peu de jours après un violent traumatisme abdominal.

De même, si notre opinion sur la formation possible pigment ocre aux dépens de l'hémoglobine dissoute dans le sérum, est exacte, nous devons trouver des observations de cachexie pigmentaire consécutive à des intoxications cythémolytiques, c'est-à-dire entraînant des hyperdestructions globulaires.

Et, en effet, ces observations existent. C'est encore M. Jeanselme qui a publié une observation bien intéressante, à ce point de vue, de cachexie pigmentaire avec diabète et mélanodermie, qui suivit de quelques jours une intoxication aiguë par le plomb.

Voici cette autre observation de M. Jeanselme :

PREMIÈRE OBSERVATION DE M. JEANSELME.

Société médicale des hôpitaux, 5 février 1897.

Le malade était employé depuis dix jours à récurer à sec dans un local mal aéré, des plaques d'accumulateurs

couvertes de litharge et de minium, quand les symptômes ordinaires du diabète et la mélanodermie s'établirent brusquement. Le malade urinait 5 à 7 litres d'urine, contenant 150 à 337 grammes de sucre. L'examen du sang, fait à plusieurs reprises, ne m'a jamais permis de constater de granulations pigmentaires, même après l'action du sulphydrate d'ammoniaque. Le malade mourut d'intoxication intestinale, trois mois après le début des accidents, et l'analyse chimique du poumon et du foie, faite par M. Portes, fit connaître une quantité tout à fait anormale de plomb dans les organes : 0 gr. 006831 de plomb métallique, 0,00738 de protoxyde de plomb. »

Citons aussi l'observation de MM. Pauly et Bonne (Société nationale de médecine de Lyon, 1897), intéressante par ce fait qu'elle montre la rapidité de la formation du pigment ocre, car la mort est survenue dix heures seulement après l'empoisonnement.

« Il s'agit d'un homme de 30 ans, qui, dans un but de suicide, absorba d'un trait le contenu d'une bouteille d'absinthe, environ trois quarts de litre. Il tomba rapidement comme foudroyé et fut amené à l'hôpital en état de mort apparente, quatre heures après l'accident.

Le lavage de l'estomac fait à ce moment, permit de retirer une grande quantité d'absinthe. Malgré la respiration artificielle, les tractions rythmées de la langue, qui finirent par ramener la respiration spontanée, malgré les injections d'éther, de caféine, de strychnine,

la mort survint dix-huit heures après l'empoisonnement.

L'autopsie ne montra que quelques points hémorragiques au niveau du grand cul-de-sac de l'estomac ; il n'y avait aucune autre lésion hémorragique, pas même dans les méninges cérébrales.

L'analyse chimique de tous les organes a permis de constater que l'alcool était en plus grande proportion dans le cerveau que dans le sang et le foie.

L'étude histologique a montré des lésions considérables de la muqueuse stomacale, avec disparition complète des cellules principales des glandes et surtout la présence de pigment dans le foie et la rate. Dans ce dernier organe, le pigment a nettement les caractères du *pigment ferrique* ; dans le foie ces caractères ne se retrouvent que sur quelques-unes des granulations pigmentaires. »

Il est intéressant de rapprocher ce fait des recherches récentes de MM. Auscher et Lapicque et de MM. Janselme et Papillon, pour qui le pigment trouvé dans le foie dans diverses affections, a pour origine une destruction globulaire considérable.

Dans l'anémie pernicieuse qui s'accompagne, on le sait, de destruction globulaire intense, on trouve aussi le pigment ferrugineux, et Hildebrand (Société de biologie de Hambourg, 26 avril 1898) ayant examiné le foie, la rate et les reins de 4 individus morts d'anémie pernicieuse, y a trouvé dans tous les cas une quantité notable de pigment ferrugineux.

Toutes ces observations concordent à prouver la formation rapide du pigment ocre à la suite de destructions globulaires, et tendent même à montrer que cette destruction globulaire est la condition nécessaire et quelquefois suffisante de l'apparition du pigment ocre.

CHAPITRE VI

Résumé, vue d'ensemble et conclusions.

Pour résumer les résultats auxquels nous conduit l'étude faite dans les précédents chapitres, il nous paraît utile de les présenter dans une vue d'ensemble puis de les condenser dans quelques propositions qui seront les conclusions de cette thèse.

Nous avons vu que la pathogénie de la cachexie pigmentaire est encore très discutée. Tout le monde n'est guère d'accord que sur ce seul point : le pigment ocre est un dérivé de l'hémoglobine; mais comment et pourquoi l'hémoglobine se transforme-t-elle en pigment ocre? quelle est réellement la part qui revient aux étiologies invoquées par les auteurs : diabète, alcoolisme, paludisme, tuberculose? Comment faut-il s'expliquer les rapports qui existent entre le pigment ocre et la cirrhose du foie, entre le pigment ocre et le diabète? Telles sont les questions auxquelles les considérations développées dans les chapitres précédents vont nous permettre de répondre.

Comment l'hémoglobine se transforme-t-elle en pigment ocre? (1)

Nous avons vu que la condition nécessaire pour cette transformation est la mise en liberté de l'hémoglobine, soit dans le sérum sanguin (hémoglobindémie, intoxications cythémolytiques, anémie pernicieuse), soit par extravasation (purpura, traumatismes, hémorragies interstitielles). Dans les *extravasations*, le pigment ocre se forme en partie sur place et en partie à distance. L'hémoglobine est entraînée à distance avec la lymphe, d'abord dans le système lymphatique puis, dans le torrent sanguin; elle se transforme en pigment ocre dans les cellules au contact desquelles le sang l'apporte. Les cellules qui réduisent le plus activement cette hémoglobine dissoute, sont précisément celles dont les échanges sont le plus actifs (celles du foie, du pancréas, des glandes salivaires, des glandes sudorales, fibres musculaires et cardiaques et, mais moins constamment, le rein). On trouve aussi parfois le pigment ocre dans la rate, organe chargé de recueillir et de transformer les globules rouges altérés; c'est dans le cas d'altération primitive des globules que l'accumulation de pigment dans la rate est le plus accentué, (anémie pernicieuse, poisons cythémolytiques).

En résumé un très grand nombre d'organes peuvent former ou recueillir le pigment ocre.

(1) Nous laissons complètement de côté la partie chimique de cette question. Voir Lapique : Sur le dosage du fer (Thèse de la Faculté de médecine de Paris 1895) et Des mutations du fer chez les vertébrés (Thèse de la faculté des sciences de Paris 1897).

Étant démontré que la cause nécessaire de la formation du pigment ocre est la destruction du globule rouge, comment expliquer les étiologies ordinaires de la cachexie pigmentaire : diabète, paludisme, alcoolisme, tuberculose ?

Pour le *Paludisme* l'explication est des plus simples. On sait que l'hématozoaire de Laveran est un puissant destructeur des globules rouges du sang, élément auquel il s'attaque directement. D'où l'anémie paludéenne, l'hémoglobinurie paludéenne, d'où aussi la cachexie pigmentaire paludéenne.

Pour l'*Alcoolisme*, on peut dans les cas d'alcoolisme aigu, invoquer aussi l'action cythémolytique du toxique ; le cas de Pauly, cité plus haut, en est la preuve : mais il est probable que dans les cas chroniques le mécanisme est plus complexe ; l'alcoolisme cause, on le sait, des lésions vasculaires, des lésions hépatiques, lésions qui prédisposent aux hémorragies interstitielles ou cavitaires ; il est vraisemblable que c'est à la suite d'hémorragies internes, petites mais répétées, que la cachexie pigmentaire se développe chez les alcooliques.

La *Tuberculose* agit sans doute de même : lésions vasculaires, hémorragies interstitielles répétées.

Le même raisonnement est plus difficilement applicable au *Diabète*. Le diabète, ainsi que l'a fait remarquer Hayem, n'est pas une affection destructive des globules sanguins. On s'explique mal qu'il cause la cachexie pigmentaire. Cependant il est bien certain que la glycosurie coïncide très souvent avec la cachexie pigmentaire.

Pour expliquer cette coïncidence il faut admettre, avec Pierre Marie (1), que ce n'est pas le diabète qui cause la cachexie pigmentaire, mais au contraire c'est l'accumulation du pigment dans le pancréas, qui cause par altérations cellulaires le diabète pancréatique secondaire. Le diabète est donc un effet de la cachexie pigmentaire et non sa cause, Il faut rayer le diabète de l'étiologie de la cachexie pigmentaire.

Du reste, si l'on parcourt les observations de « diabète bronzé » on voit que la plupart des malades étaient en même temps des alcooliques et des tuberculeux, et même quelquefois on retrouve une étiologie plus directe encore (cas cités plus haut de Jeanselme : traumatisme, intoxication saturnine aiguë). Le diabète est donc bien une conséquence de la cachexie pigmentaire et non sa cause.

Reste à expliquer la coïncidence fréquente d'une cirrhose souvent hypertrophique, quelquefois atrophique, avec la cachexie pigmentaire. La cirrhose est-elle antérieure à la formation du pigment et y prédispose-t-elle? Au contraire, la cirrhose est-elle consécutive à l'accumulation du pigment dans le foie? Des arguments peuvent être donnés pour et contre chacune de ces hypothèses. En faveur de la première on dira, que la cirrhose prédispose aux hémorrhagies, et qu'il n'y a par conséquent rien d'étonnant à la voir jouer un rôle dans l'étiologie de la cachexie pigmentaire; elle est

(1) Semaine médicale, 1895.

fréquente chez les alcooliques et les tuberculeux plus encore que la cachexie pigmentaire elle-même. En faveur de la seconde opinion, on dira que le type histologique de la cirrhose pigmentaire diffère de celui des cirrhoses alcooliques et tuberculeuses vulgaires, qu'il est donc vraisemblable qu'elle reconnaît une origine spéciale.

MM. Auscher et Lapicque ont soutenu la première opinion ; pour eux, le pigment ocre est incapable de provoquer la sclérose autour de lui ; dans leurs expériences sur les chiens, ils ont provoqué à volonté des foies pigmentaires, mais jamais il n'y avait de cirrhose dans ces foies. M. Apert a apporté un fait en faveur de l'opinion contraire ; il a rencontré sur un intestin de lapin une série de petites tumeurs formées par une accumulation de pigment ocre, et l'examen histologique de ces tumeurs lui a montré une formation de tissu de sclérose localisé autour des amas de pigment, et évidemment sur la dépendance de celui-ci (1). Il est donc certain que la présence de pigment dans un tissu peut provoquer la sclérose de ce tissu ; dans le foie le pigment peut entraîner la cirrhose.

La cirrhose peut donc être consécutive à l'infiltration du pigment ; mais il est vraisemblable que les lésions antérieures du foie sous l'influence de l'alcoolisme ou de la tuberculose aident beaucoup la production de la cirrhose pigmentaire. Cela explique sans doute que

(1) Apert. *Société de Biologie*, novembre 1897.

la cirrhose soit constante dans les cachexies pigmentaires des alcooliques et des tuberculeux, et qu'elle fasse souvent défaut dans la cachexie pigmentaire des paludéens. Toutefois, l'observation personnelle que nous rapportons dans cette thèse est la preuve que la cirrhose pigmentaire peut se développer en dehors de l'alcoolisme et de la tuberculose, et être seulement le résultat de purpuras répétés.

CONCLUSIONS

1° A la suite de purpuras abondants et répétés, on peut observer l'infiltration des principaux viscères par du pigment ocre ;

2° Cette lésion autrefois décrite sous les noms de cirrhose hypertrophique pigmentaire des diabétiques, diabète bronzé, cachexie pigmentaire des diabétiques, des alcooliques, des tuberculeux, des paludéens, etc., peut s'observer en dehors des étiologies ordinairement invoquées et en l'absence de diabète d'alcoolisme, de tuberculose, de paludisme.

Dans deux observations il n'y avait pour toute étiologie que des purpuras répétés.

3° L'étude histochimique des taches de purpura montre qu'il peut se produire du pigment ocre *in situ* dans ces taches ;

4° Il s'en produit aussi à distance, dans les viscères, aux dépens de l'hémoglobine, mise en liberté au niveau de la tache purpurique et reprise par le courant sanguin ;

5° Les ecchymoses traumatiques se comportent de

la même façon que les taches de purpura ; on a observé la cachexie pigmentaire succédant à un violent traumatisme ;

6° Il faut comprendre le processus de la cachexie pigmentaire de la façon suivante : mise en liberté de l'hémoglobine par destruction intense de globules rouges, formation de pigment ocre, accumulation de ce pigment dans les organes, en particulier dans le foie et dans le pancréas : diabète pancréatique, comme conséquence possible, mais inconstante. Le diabète n'est donc pas la cause de la cachexie pigmentaire ; il est, au contraire, la conséquence de la formation du pigment.

Quant à l'alcoolisme, au paludisme, à la tuberculose, leur rôle étiologique est certain ; mais ces maladies n'agissent qu'indirectement, en provoquant des destructions globulaires ou des hémorrhagies interstitielles. Le mécanisme est donc le même que dans la cachexie pigmentaire consécutive au purpura.

BIBLIOGRAPHIE

APERT. — Le Purpura. Thèse de Paris, 1897, p. 24-27.

APERT. — Société anatomique, 1897, p. 714.

— Société de biologie, 1897, p. 865.

— Bulletin médical, juillet 1898, p. 665.

ARRAGON. — Archives de physiologie, 1883, p. 352.

AUSCHER. — Manuel de médecine, 1895.

BARTH. — Société anatomique, 1888, p. 561.

BRAULT et GALLIARD. — Archives de médecine, 1888.

BRAULT. — Société anatomique, 1897, p. 714.

CORNIL. — Histologie pathologique.

DIEULAFOY. — Manuel de pathologie interne, 1897, t. II, p. 227 et 231.

GUIZALZ HERNANDEZ. — Thèse de Montpellier, 1892.

HANOT et CHAUFFARD. — Revue de médecine, 1882.

HANOT et SCHACHMANN. — Archives de physiologie, 1886.

HILDEBRAND. — Société de biologie de Hambourg, 1898.

HINDENLAND. — Virchow's archiv, t. XXIX, 1888.

JEANSELME. — Société médicale des Hôpitaux, 1897.

LANGHAUS. — Virchow's archiv, 1870.

LAPICQUE. — Thèse de Paris, 1895.

LETULLE. — Société médicale des Hôpitaux, 1886.

— Archives de physiologie, 1886.

MARIE. — Semaine médicale, 1895.

MAROTTE. — Thèse de Paris, 1896.

MEUNIER. — Thèse de Paris, 1896.

MULLER. — Thèse Gottingen, 1879.

ORTH. — Virchow's archiv, t. LVI, p. 269.

PAULY et BONNE. — Société nationale de Lyon, 1897.

RENDU et MASSARY. — Société des Hôpitaux, 1897.

TILLMANS. — Archiv fur Heilzunder, 1878.

TROUSSEAU. — Cliniques, t. II, p. 781.

TROISIER. — Bulletin de la Société anatomique, 1871.

WEINBERG. — Société d'anatomie, 1895.

VU :

Le Président,

DIEULAFOY.

VU :

Le Doyen,

BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

